

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Jesus Antonio GONZALEZ

Né à Matanza (Colombie) le 20 Février 1912

Etude sur l'utilisation thérapeutique
des hormones génitales du sexe opposé

Président : M. LÉPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Chez Victor DEGRANGE

91, rue de Seine

PARIS (6°)

1938



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Jesus Antonio GONZALEZ

Né à Matanza (Colombie) le 20 Février 1912

Etude sur l'utilisation thérapeutique des hormones génitales du sexe opposé

Président : M. LÉPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Chez Victor DEGRANGE

91, rue de Seine

PARIS (6°)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAM.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ELINE	Pathologie chirurgicale.
RIÉTY	Pathologie médicale.
NARD (Henri)	Pathologie médicale.
RNARD (Et.).	Pathologie médicale.
SANÇON (J.) .	Hydrologie.
MULIN	Pathologie médicale.
LLIARD	Histologie.
THALA	Pathologie médicale.
IEVALLIER ..	Pathologie médicale.
OSTE	Pathologie médicale.
OGNON	Physique.
Y	Urologie.
INK	Pathologie chirurgicale.
ALLIARD	Parasitologie.
ASTINEL	Bactériologie.
GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
AYET	Physiologie.
E GENNES	Pathologie médicale.
IROUD	Histologie.
AGUENAU	Pathologie médicale.
ALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
UGUENIN	Anatomie pathologique.
DANNON	Hygiène.
ACOMME	Obstétrique.
ANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIÉ	Chirurgie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CLAVE	Pathologie chirurgicale.
USQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
UÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT ..	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER ..	
MOURE	
QUENU	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MIS PADRES

*En testimonio de mi profunda
gratitud.*

A MI HERMANA

In memoriam.

A MI HERMANO

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÆPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

La doctrine des sécrétions internes a ouvert des voies nouvelles à la médecine et en particulier à la thérapeutique. Certes, les promesses merveilleuses des premiers jours sont loin d'être réalisées, mais après une stagnation d'une vingtaine d'années, l'endocrinologie est répartie aujourd'hui sur des bases nouvelles plus solides.

C'est l'endocrinologie génitale qui a donné l'impulsion à toute cette science à la suite des travaux mémorables de BROWN-SÉQUARD et ce sont encore les hormones génitales qui semblent être aujourd'hui à la tête du mouvement. Les connaissances physiologiques sur la sécrétion interne des glandes génitales progressent pour ainsi dire chaque jour. La composition chimique exacte de toutes les hormones génitales est aujourd'hui connue. S'appuyant sur des bases scientifiques solides et employant de nouveaux produits purs, exactement dosés et faciles à manier, la thérapeutique hormonale doit avancer rapidement.

Les recherches expérimentales et chimiques ont montré récemment qu'il existe des hormones génitales spécifiques à chacun des sexes et des hormones génitales bisexuées. Ainsi, JAVILLER décrit deux hormones bisexuées : l'oestrone (folliculine) et l'androstérone, une hormone spécifiquement femelle, le progestérone (lutéine) et une hormone spécifiquement mâle, le testotérone. Cette conception est basée sur la présence des deux premières hormones dans l'organisme des individus des deux sexes, alors que les deux dernières ne se trouvent que chez les uns ou chez les autres.

Tout à fait empiriquement, l'opothérapie tend à utiliser depuis presque vingt ans des préparations glandulaires du sexe opposé. Cet emploi thérapeutique a été justifié par de multiples théories sur lesquelles nous reviendrons par la suite. Ce qui semble certain, c'est que ces tentatives thérapeutiques ont eu quelques succès à leur actif. Elles méritent donc d'être prises au sérieux.

Nous avons donc entrepris dans ce travail de résumer les recherches expérimentales et cliniques effectuées au sujet de l'action hétérosexuelle des hormones génitales. Nous avons tenté ensuite d'expliquer certaines applications thérapeutiques, en apparence paradoxales, à la lumière des faits nouveaux. Une telle explication ne peut malheureusement être certaine à l'heure actuelle encore.

Qu'importe d'ailleurs l'explication théorique des faits si dans la pratique ils présentent un intérêt thérapeutique indiscutable. Tel semble être le cas pour la thérapeutique par les hormones du sexe opposé.

*
**

Nous avons divisé notre travail de la façon suivante :

- 1° Les hormones génitales.
- 2° Emploi des hormones mâles chez la femme.
- 3° Emploi des hormones femelles chez l'homme.
- 4° Essai d'interprétation.
- 5° Observations.

CHAPITRE PREMIER

LES HORMONES GÉNITALES

Toute l'histoire des sécrétions internes a commencé par l'hypothèse d'une fonction endocrine des glandes génitales. Cette hypothèse, énoncée pour la première fois par BROWN-SÉQUARD, il y a une quarantaine d'années, a reçu de multiples confirmations.

On sait aujourd'hui que l'ovaire d'une part et le testicule d'autre part sécrètent des hormones qui déterminent les caractères sexuels secondaires et qui régissent le fonctionnement génital tout entier. D'autres glandes que les glandes génitales peuvent sécréter des produits à action génitale. Ainsi, il est prouvé aujourd'hui que c'est le lobe antérieur de l'hypophyse qui à lui seul règle le jeu des glandes génitales par l'intermédiaire des hormones gonadotropes. Nous éliminons néanmoins de notre travail des hormones, ainsi qu'une substance active sécrétée par l'écorce surrénale (corticostérone) et ayant une action sur les caractères sexuels.

Nous entendrons donc sous le nom d'hormones génitales, les produits sécrétés par les glandes génitales : l'ovaire et le testicule.

Depuis les débuts de l'endocrinologie jusqu'à ces dernières années, les hormones génitales utilisées en thérapeutique étaient en réalité des extraits glandulaires ou des glandes desséchées et pulvérisées. On ne dispose de produits endocri-

niens purs que depuis quelques années. C'est la folliculine qui était la première hormone génitale obtenue à l'état cristallisé. Puis on isola la progestérone et tout dernièrement la testostérone dont on a même réalisé la synthèse. Nous allons résumer très rapidement l'état actuel de nos connaissances sur les hormones ovariennes et testiculaires.

A) HORMONES OVARIENNES

On sait actuellement que l'ovaire verse dans la circulation deux produits actifs agissant à des phases successives du cycle menstruel. Ce cycle se trouve divisé, selon l'action de l'hormone prédominante, en deux phases : une phase folliculaire et une phase lutéinique. Le cycle débute par la phase folliculaire qui se caractérise par la survenue des règles. La phase folliculaire se termine par la ponte ovulaire qui a lieu du 12^e au 16^e jour. Puis le corps jaune se développe et sécrète l'hormone lutéinique dont l'action se manifeste pendant la deuxième moitié du cycle.

De très nombreux travaux expérimentaux ont montré l'action physiologique propre de chacune des deux hormones. Un article récent de COURRIER résume les données de ces travaux. Contentons-nous de noter ici que l'hormone folliculaire se caractérise avant tout par son action oestrogène. Cette hormone provoque chez des animaux impubères ou castrés les phénomènes du rut avec les modifications caractéristiques de l'ovaire, de l'utérus, du vagin, etc. L'hormone lutéinique agit avant tout en préparant l'utérus à la nidation.

La constitution chimique de ces hormones est aujourd'hui bien connue, grâce aux travaux de BUTENANDT, de LAQUEUR, de GIRARD, etc. La folliculine, appelée aujourd'hui oestrone, et l'hormone lutéinique, appelée progestérone dérivent toutes deux d'un même noyau chimique, le cyclopenténophénanthrène qui constitue également le squelette des molécules du cholestérol, de la vitamine D et des hormones mâles. Nous reviendrons encore sur ces analogies de constitution.

B) HORMONES TESTICULAIRES

Le fonctionnement de la glande génitale mâle n'offre pas l'aspect de cycle comme celui de l'ovaire. Si l'on connaît aujourd'hui des hormones mâles, on n'entrevoit cependant aucun balancement fonctionnel entre elles.

La première hormone mâle isolée à l'état pur fut extraite de l'urine. Elle est connue aujourd'hui sous le nom d'androstérone. Quelques années plus tard, on a isolé du testicule lui-même une hormone beaucoup plus active que la précédente, la testostérone.

C'est cette dernière qui doit être considérée comme l'hormone testiculaire véritable et c'est elle que l'on utilise en thérapeutique. On a montré (RUZICKA) que la testostérone est surtout active sous forme d'éther-sel. On a donc préparé deux de ces esters, l'acétate et propionate de testostérone qui sont actuellement employés en thérapeutique.

*
* *

Bien que la posologie et les indications de la thérapeutique par les hormones génitales ne soient pas encore au point, elles paraissent destinées à transformer complètement le traitement de certaines maladies. Bien entendu, nous n'aurons ici en vue que les applications thérapeutiques par les hormones du sexe opposé. Nous envisagerons donc successivement :

- a) l'action des hormones testiculaires chez la femme et
- b) l'action des hormones ovariennes chez l'homme.

CHAPITRE II

L'EMPLOI DES HORMONES MALES CHEZ LA FEMME

Dès les débuts de l'opothérapie on a pensé à appliquer chez la femme les préparations testiculaires. Ces applications étaient basées sur des principes très divers sur lesquels nous reviendrons ultérieurement, à propos de l'interprétation de cette thérapeutique a priori paradoxale.

Nous pouvons distinguer dans l'histoire de l'opothérapie masculine chez la femme en deux périodes :

- a) traitement par les extraits testiculaires ou spermatiques ;
- b) traitement par l'hormone testiculaire pure.

*
* *

Les premiers essais par l'extrait orchitique chez la femme furent faits dans la chlorose. Cette maladie, aujourd'hui à peu près complètement disparue, survenait chez des jeunes filles, et se trouvait constamment guérie par le mariage. Dès 1902, DEFOUGÈRES rapporte les résultats excellents obtenus chez les jeunes filles chlorotiques par l'extrait testiculaire.

En réalité, il semble qu'on en soit venu à cette méthode devant l'échec de l'opothérapie ovarienne dans la chlorose. On

tendait à expliquer désormais ces résultats soit par une action dynamogénique générale de l'extrait testiculaire, comme le pensait BROWN-SÉQUARD, soit par une sorte d'action complémentaire de l'hormone mâle parvenant dans la circulation de la femme à la suite de la résorption du sperme.

On prépara donc, en adoptant cette dernière interprétation, des soi-disant extraits « spermatiques ». Ceux-ci sont en réalité des extraits testiculaires, le sperme étant une matière première qui se prête malaisément à des procédés industriels. Nos observations n^{os} 1 et 2, empruntées à PIERRA et JOUVE, relatent des cas de traitement par un extrait basé sur ce principe. Néanmoins, VIGNES obtient les mêmes résultats par des extraits testiculaires banaux. Il en est ainsi dans les cas d'APERT, de DALCHÉ, de Mme ULRICH-LÉVY, de SAVIGNY, etc.

Bien entendu, ces extraits testiculaires n'ont rien de commun avec les produits actuels, exactement dosés et d'une activité certaine. D'après les renseignements fournis par VIGNES, ces extraits sont très riches en lipoïdes, en cholestérol, en lécithine, etc. et il est possible qu'ils possèdent une certaine activité hormonale.

Dans la plupart des cas, les indications de cette opothérapie testiculaire sont d'ordre gynécologique. Dans cet ordre d'idées, les observations rassemblées par PIERRA et JOUVE donnent une idée complète des possibilités de cette méthode.

Les 48 observations de ces auteurs se répartissent de la manière suivante :

a) Hypoovarie se manifestant par de l'hypoplasie des organes génitaux ou de l'aménorrhée : 29 cas.

b) Troubles de la castration ou de la ménopause : 8 cas.

c) Troubles nerveux d'origine génitale, par continence : 5 cas.

d) Hypérovarie : 6 cas.

Dans tous ces cas, l'administration d'extrait testiculaire

apportait une guérison ou tout au moins une sérieuse amélioration.

VIGNES n'a constaté de bons effets que dans certains cas d'hypoménorrhée et surtout dans les troubles dûs à la continence (*Obs.* 3).

La plupart des auteurs insistent surtout sur les indications de l'extrait testiculaire chez les femmes privées d'imprégnation masculine. D'après VINCHON, ce traitement réussirait particulièrement bien dans les troubles nerveux qui accompagnent souvent la continence.

Des résultats ont été cités dans le retard du développement génital chez les filles. L'observation de PIERRA et JOUVE (*Obs.* 1) est tout à fait suggestive. Non moins impressionnant est le cas publié par APERT. Il s'agit d'une fille de 15 ans, obèse et apathique qui, à l'encontre de la malade de l'observation 1, présentait une puberté précoce et un développement génital nettement exagéré aussi bien au point de vue somatique que psychique. L'extrait testiculaire a fait rapidement rétrocéder l'obésité et a amené une transformation complète de la malade à tous les points de vue.

Les hypoménorrhées et aménorrhées peuvent parfois bénéficier de cette méthode, comme en témoigne notre observation II. Mme ULRICH-LÉVY rapporte des cas semblables, ainsi que DALCHÉ.

Ce qu'il y a de particulièrement intéressant dans les observations de ces derniers auteurs, c'est que l'opothérapie testiculaire a produit un effet favorable sur certaines manifestations extra-génitales. Le traitement a ainsi fait cesser la migraine, l'eczéma, le prurit, etc. Au point de vue des accidents cutanés, notons encore les observations de SAVIGNY concernant la guérison des engelures chez les femmes.

*
**

On peut dire que dans les grandes lignes, les faits démontrés par les préparations impures ont été confirmés par les essais

effectués à l'aide de l'hormone pure. Malheureusement, ces essais sont encore peu nombreux. Nous nous bornerons à citer ceux de MOCQUOT et MORICARD et ceux de DESMAREST et Mme CAPITAIN. A l'étranger, citons encore les travaux de KRISS.

L'intérêt des observations de MOCQUOT et MORICARD, c'est qu'elles ont trait à des femmes castrées chirurgicalement, donc ayant un trouble endocrinien objectif. Or, l'acétate de testostérone semble avoir une action nette sur les bouffées de chaleur (huit observations ; voir nos observations n^{os} 4, 5 et 6). Cette hormone semble même très sérieusement améliorer les troubles urinaires consécutifs à la castration. Souvent la testostérone a un effet sur l'état général et psychique dans un sens très favorable.

Les observations de DESMAREST et M^{me} CAPITAIN sont extrêmement intéressantes dans un autre ordre d'idées. Ici, l'acétate de testostérone semble pouvoir faire disparaître de véritables tumeurs, des adénomes du sein (*Observations 7 et 8*). Par contre, les cas de maladie kystique donnés par les auteurs ne semblent pas très démonstratifs en faveur de l'hormone mâle.

KRISS a obtenu, par le propionate de testostérone, quelques succès dans l'aménorrhée.

Il semble donc dans l'ensemble, à la suite de ces quelques essais, que les hormones mâles sont destinées à jouer un rôle important dans la thérapeutique gynécologique.

CHAPITRE III

EMPLOI DES HORMONES FEMELLES CHEZ L'HOMME

A côté de la relative richesse des faits cliniques concernant l'action des hormones masculines chez la femme, on est étonné de constater combien les hormones ovariennes étaient peu employées chez l'homme.

Les raisons de cette disproportion sont nombreuses. Il y a, tout d'abord, le fait indéniable que la pathologie génitale de l'homme est moins complexe et, aussi, moins connue que celle de la femme. Or, nous avons vu que c'est presque toujours la gynécologie qui fournit les indications de l'hormonothérapie hétérosexuelle. Le principe du défaut d'imprégnation ne pouvait guère être invoqué chez l'homme.

En tous cas, il ne nous semble pas que la véritable cause de la rareté de l'emploi des hormones femelles chez l'homme soit son inefficacité. On a plutôt l'impression qu'on n'a pas fait beaucoup d'essais.

Dans la littérature ancienne, ayant trait à l'emploi des extraits ovariens complexes, nous n'avons guère trouvé que les essais de Von DEN VELDEN. Cet auteur montre que les extraits ovariens peuvent donner des résultats chez l'homme dans les cas suivants : hypertension artérielle, obésité, prurit, eczéma et, surtout, certains troubles mentaux.

Des travaux plus récents, effectués à l'aide d'hormones pures, presque toujours de la folliculine, ont montré des résultats dans l'hypertension et la sclérose artérielle (FILIP). D'après ELSON, la folliculine agirait presque à coup sûr sur le prurit sénile de l'homme, aussi bien que sur celui de la femme.

L'hormone femelle a pris une place importante dans le traitement des hémorragies chez les hémophiliques. Nous rappelons brièvement seulement les travaux de CARROL L. BIRCH, P. NIEHENS, BARTELLI, etc..., ces auteurs partant de la théorie que l'hémophilie est due à une carence hormonale femelle, ils ont employé les extraits d'ovaire dans le traitement des accidents hémorragiques chez les hémophiles.

BIRCH fait des expériences sur des rats blancs femelles. Après castration, il arrive à reproduire l'œstrus par injections d'extrait d'urine d'un homme normal ; par contre, il ne peut pas produire le cycle œstrien avec l'extrait d'urine de cinq de ses malades hémophiliques. Cette expérience prouve, en effet, la carence chez les hémophiles d'une hormone femelle qui existe normalement chez les individus sains.

On a essayé de parer à cette carence hormonale par l'administration d'extrait d'ovaire.

NIEHANS, en 1928, publie des observations dans lesquelles, après greffe d'ovaire, a noté pendant quelque temps une légère modification heureuse de la coagulabilité sanguine et, cela, dans certaines périodes qui correspondaient au cycle de l'ovaire greffé.

BIRCH arrive, dans un de ses malades, à normaliser la coagulabilité pendant cinq mois.

H. T. KIMM et VAN ALLEN emploient les produits injectables et ils publient, en 1932, une très belle observation (obs. 9) que nous reproduisons plus loin. On peut dire, grâce à ces faits cliniques, l'opothérapie ovarienne peut être employée comme traitement préventif avant une intervention chirurgi-

cale, de même que comme adjuvant dans le traitement des hémorragies graves chez les hémophiles, mais cela n'exclue pas les autres moyens thérapeutiques.

L'hormone femelle a été, d'autre part, employée dans le traitement de certaines artérites de cause inconnue ; c'est CH. CHAMPY qui annonça, en 1935, cette action de la folliculine.

Nous reproduisons plus loin (obs. n° 10), une de ses plus intéressantes observations.

On peut dire en conclusion que si la folliculine n'est pas un traitement spécifique, du moins elle mérite d'être essayée dans certaines artérites chez l'homme.

CHAPITRE IV

ESSAI D'INTERPRETATION

Nous avons vu les principaux faits relatifs à l'application des produits de sécrétion interne des glandes génitales chez des malades du sexe opposé. Les observations, choisies parmi les plus caractéristiques de la littérature, fourniront un exemple pour chaque catégorie d'indications. Nous ne pouvons, néanmoins, terminer ce travail sans essayer d'expliquer, d'interpréter cette méthode thérapeutique paradoxale.

Nous allons donc envisager les principales théories qui furent émises à propos du mode d'action des hormones génitales hétérosexuelles.

a) THÉORIE DE L'ANTAGONISME

Cette théorie, défendue par de nombreux physiologistes, a été développée au point de vue thérapeutique par VIGNES. Voici en quoi elle consiste. Un certain nombre de faits expérimentaux semblent prouver qu'il existe un antagonisme net entre les hormones testiculaires et les hormones ovariennes, avec prédominance nette des premières. Ainsi, lorsqu'on met en parabiose un animal mâle et une femelle, cette dernière se masculinise. Quant aux greffes de glande génitale, elles ne

peuvent être faites chez des individus du sexe opposé que si, au préalable, ceux-ci ont été castrés. Les travaux de LIPSCHUTZ et PERLI et ceux de SAND semblent prouver que ces faits expérimentaux ne sont pas aussi probants qu'ils apparaissent au premier abord. Des greffes pratiquées dans certaines conditions peuvent prendre et fonctionner chez un individu du sexe opposé.

Selon cette théorie d'ailleurs, l'hormone testiculaire ne déterminerait des résultats que dans les cas d'hyperfonctionnement de l'ovaire. La théorie laisse donc sans explication l'effet cependant si net chez la femme castrée.

b) THÉORIE DE L'ACTION COMPLÉMENTAIRE.

Cette théorie est basée sur l'hypothèse que lors de l'acte sexuel, certains constituants du sperme se résorbent et exercent une véritable action hormonale (ARAGON). Cette hypothèse est loin d'être prouvée et les troubles nerveux constatés chez la femme continente peuvent surabondamment s'expliquer par d'autres hypothèses plus plausibles. Certains faits thérapeutiques obtenus chez les femmes privées de contact masculin militent cependant en faveur de la théorie de l'action complémentaire.

c) THÉORIE DE L'ACTION DYNAMOGÉNIQUE.

BROWN-SÉQUARD pensait que le testicule possède une action tonique sur l'homme. L'expérimentation thérapeutique donnait l'impression que l'ovaire était dépourvu chez la femme d'une telle action. GLEY pensa donc que l'action tonique ou dynamogénique du testicule n'était pas limitée au sexe masculin, mais pouvait s'exercer également chez la femme. Cet auteur pensait même que l'hormone testiculaire est capable

d'exercer une action stimulante sur l'ovaire. Nous sommes donc en présence ici d'une théorie diamétralement opposée à celle de l'antagonisme et un certain nombre de faits thérapeutiques permettent de défendre aussi bien l'une que l'autre.

d) ACTION STIMULANTE

PAR L'INTERMÉDIAIRE DE L'HYPOPHYSE.

Cette conception constitue en quelque sorte la version moderne de la précédente. MOCQUOT et MORICARD semblent en être les partisans en France. Cette théorie se base sur le fait que la testostérone empêche les modifications hypophysaires déterminées par la castration, même chez la femelle (DOHRN et HOLLWEG). On comprend donc ainsi que chez une femme castrée, la testostérone peut rétablir un équilibre endocrinien, rompu du fait des modifications structurales et fonctionnelles de l'hypophyse.

e) THÉORIE CHIMIQUE.

Nous avons vu plus haut que les constitutions chimiques des hormones génitales sont extrêmement voisines. En outre, la synthèse a réalisé toute une série d'hormones artificielles intermédiaires entre les hormones mâles et les hormones femelles. Ainsi, d'après TSCHOPP, certains dérivés de l'androstérone ont une action œstrogène chez la femelle, d'autres par contre ont des propriétés analogues à celles de la progestérone.

D'ailleurs il devient de plus en plus difficile de parler d'hormone mâle et d'hormone femelle. GIRARD a constaté que l'urine de l'étalon est l'une des sources les plus riches de folliculine. Par contre, l'androstérone peut exister dans les urines de femme.

Ces faits troublants arrivent nécessairement à la conclusion que tout dépend de la constitution chimique et qu'à la spécificité sexuelle on doit substituer la notion d'une spécificité chimique. Certes, cette conception paraît un peu hardie, mais c'est celle des spécialistes les plus éminents de la question (RUZICKA).

OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1

(L.-M. PIERRA et A. JOUVE, *Rev. fr. de Gynéc. et Obst.*
10 nov. 1924).

Mlle L. C...n, 15 ans et demi, m'est amenée le 24 novembre 1923 par sa mère qui s'étonne qu'elle ne soit pas réglée. Je suis moins étonné, car le sujet porte à peine 12 ans et est resté absolument infantile. Il n'existe aucun signe annonciateur de la puberté : pas de poils au pubis ni aux aisselles, seins de petit garçon.

Je prescris d'alterner, par périodes de 10 jours X gouttes d'adrénaline à 1/1000, et 2 cachets par jour d'extrait total d'hypophyse dosés à 0,10 gr.

Le 15 janvier, l'enfant est en poussée de développement et de croissance manifeste : elle a gagné 4 cm. de taille et 1.500 grammes de poids ; mais l'infantilisme reste le même.

Le 15 janvier, la croissance continuant sans la moindre apparence de puberté, je remplace, dans l'alternance avec l'hypophyse, l'adrénaline par une pilule d'androstine matin et soir.

Le 3 avril, je constate une transformation de la fillette, dont les seins pointent, tandis que le système pileux se développe ; son caractère se modifie également ; elle accuse des troubles vagues et quelques douleurs abdominales.

Le 23 avril, étant en vacances de Pâques à la campagne, elle a une première menstruation tout à fait régulière. Il s'en faut de quinze jours qu'elle ait atteint sa seizième année.

OBSERVATION n° 2

(L.-M. PIERRA et A. JOUVE, *Rev. fr. Gynéc. et Obst.*,
10 nov. 1924).

Mme J., 30 ans. Puberté normale ; aucun antécédent intéressant.

Mariée en novembre 1920, fait en février 1921, une fausse couche de trois mois, qui nécessite un curettage. A la suite de celui-ci, les règles n'ont pas reparu, et l'aménorrhée paraît définitive. Il n'existe plus le moindre molimen. La malade a engraisé de trois kilogr., elle se plaint de perdre la mémoire. Les rapports sexuels sont normaux et non douloureux.

A mon premier examen, le 22 juillet 1922, je trouve un utérus petit, avec un col petit et conique ; l'hystérométrie, assez difficile, donne 5 cm. 1/2. Les annexes sont normales et ne présentent aucune sensibilité.

Traitement : ovaire (20 ctgr). et thyroïde (1 ctgr). ; gymnastique pelvienne congestionnante ; bains ferrugineux (cure de Luxeuil) ; douches plantaires froides.

Je revois Mme J. le 18 août. Il existe une vague sensibilité au niveau de l'ovaire droit, mais l'utérus reste petit. Le poids est de 68 kgr. 700 pour une taille de 1 m. 60.

Durant l'année qui suit, la malade continue très régulièrement l'usage des cachets thyro-ovariens, dont l'administration provoque quelques douleurs lombaires, mais n'amène pas les règles.

Le 14 juillet, nouvel examen. Le poids est de 71 kgr.

L'ovaire droit reste un peu sensible et l'utérus a peut-être légèrement augmenté de volume.

Traitement : cure ferrugineuse ; hydrothérapie ; massage ; cure de réduction (régime sec ; purgation et diète hydrique hebdomadaires). Le poids tombe en dix jours à 69 kgr. 400. Mais les règles n'apparaissent pas.

A partir du 23 juillet, je donne 4, puis 5, puis 6 comprimés d'androstine par jour. Le 3 août le poids est encore descendu à 68 kgr. 200 et il semble s'être produit quelques phénomènes de molimen menstruel. Examen génital : utérus augmenté de volume (hystéromètre : 6 cm. 1/4) ; ovaire droit sensible et nettement perceptible.

Au départ de la malade, le 10 août, le poids est tombé à 66 kgr. Le ventre est sensible, les seins un peu tendus, la malade a l'impression que ses règles sont imminentes. Celles-ci ne surviennent cependant qu'en septembre, après trois années d'aménorrhée, mais reparaissent ensuite régulièrement jusqu'en décembre.

Une grossesse survient au début de janvier 1924, et la malade accouche normalement le 11 octobre dernier.

OBSERVATION n° 3

(H. VIGNES, *Bull. gén. de Thérapeutique*, 1926, t. 177, p. 205).

Il s'agissait d'une vieille fille de 38 ans, enragée de ne pas être mariée. Formée à 14 ans et 1/2, ses règles duraient 2 jours et se reproduisaient tous les 24 jours, précédées pendant 8 jours de violentes douleurs prémenstruelles, surtout nocturnes. Cette personne, très nerveuse, présentait tour à tour des crises de nervosisme et des crises de désespoir et elle était très incommodée d'une pollakiurie très marquée. A l'examen

somatique, on constatait un utérus un peu gros, dur et bosselé, et un peu d'exophtalmie.

Mlle X., se trouve très bien d'un extrait complémentaire administré très discrètement : les règles, sans être plus longues, furent beaucoup plus abondantes et colorées ; l'état nerveux fut amélioré, la pollakiurie disparut. Du moins, les premiers mois, ce traitement eut tous ces mérites mais bientôt il semble devenir moins actif. Quelques mois après, j'essayai le même médicament par voie sous-cutanée sans aucun succès.

Un extrait de corps jaune donné par ingestion et un extrait ovarien A donné en injections sous-cutanées n'eurent aucun effet sur l'abondance de l'écoulement, alors qu'un extrait ovarien B, très actif, que j'étudie en ce moment, donna pendant trois mois des règles qui furent très abondantes, sans être plus longues. Il faut d'ailleurs, signaler que, à en croire la malade, quand ses règles deviennent abondantes, elles sont plus douloureuses, mais que son état nerveux est meilleur dans le cours du mois suivant.

Pour être complet, je signalerai aussi que l'apiol, d'une part, et l'aubépine, d'autre part, apporteraient un soulagement aux douleurs prémenstruelles de Mlle X.

OBSERVATION n° 4

(P. MOCQUOT et R. MORICARD, *Soc. d'Obst. et Gyn.*
7 déc. 1936).

RAV., hystérectomie subtotale le 17 juin 1935.

Traitée par le benzogynestryl, 4 mgr. par mois depuis juillet 1935, jusqu'à mai 1936.

Persistance de quelques bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes.

Reçoit de l'acétate de testostérone le 18 juin, le 25 juin et le 4 juillet, (15 milligr.).

Les bouffées de chaleur disparaissent complètement et la malade se trouve plus améliorée par le testostérone que par le benzogynestryl.

OBSERVATION n° 5

(P. MOCQUOT et R. MORICARD, *Soc. Obst. et Gyn.*

7 déc. 1936).

Gui., hystérectomie subtotale, le 19 novembre 1935.

Atrophie castrale. Bouffées de chaleur.

De janvier à mai 1936, reçoit de 3 à 4 mgr. de benzoate de folliculine par mois. Amélioration.

Le 25 mai, le 2 juin et le 9 juin, reçoit 10 mgr. d'acétate de testostérone (en tout 15 mgr.).

Le 9, le 15 et le 23 septembre, 10 mgr. d'acétate de testostérone (en tout 30 mgr.).

Le 9, le 15 et le 23 octobre, 10 mgr. d'acétate de testostérone (en tout 30 mgr.).

Au total, a reçu 105 mgr. d'acétate de testostérone. Elle s'en trouve plus améliorée que par le benzoate de folliculine. Disparition des bouffées de chaleur, sensation marquée d'euphorie et d'activité.

OBSERVATION n° 6

(P. MOCQUOT et R. MORICARD, *Soc. d'Obst. et Gyn.*

7 déc. 1936).

LEV., hystérectomie subtotale pour fibrome, le 24 février 1936.

Bouffées de chaleur, sueurs, ténésme vésical, mictions impérieuses, brûlures.

Dès douleurs lombaires apparaissent après la castration. Urines claires, pas d'albumine.

Le 25 mai, le 2, le 15 et le 23 juin, injection de 10 mgr. d'acétate de testostérone (40 mgr.).

Le 7, le 14, le 21 et le 30 septembre, 10 mgr. d'acétate de testostérone (40 mgr.).

Des bouffées de chaleur rares persistent, mais sans sueurs.

Le troubles urinaires ont disparu.

La malade se dit transformée et a la sensation d'une activation psychique et physique.

OBSERVATION n° 7

(DESMAREST et Mme CAPITAIN, *Presse Méd.*, 26 mai 1937).

Il y a un an exactement, nous étions appelés à examiner une malade de 35 ans, qui présentait une tumeur du sein droit. La glande était volumineuse, et l'on sentait un noyau enchâssé dans le tissu glandulaire, douloureux à la pression, du volume d'un abricot. Nous apprenions, en interrogeant la malade, que deux fois par mois, à l'époque des règles puis à peu près

à l'époque présumée de l'ovulation, les glandes mammaires devenaient tendues, lourdes, très sensibles pendant quatre à cinq jours. Les mouvements du bras surtout à droite étaient pénibles. En outre, à chaque poussée, la malade, en palpant son sein, notait une augmentation de volume du noyau dont elle connaissait l'existence. Aussi venait-elle nous demander de la guérir chirurgicalement.

Notons immédiatement qu'il n'existait aucun signe pouvant faire craindre une tumeur maligne.

Etudiant alors les conditions générales et génitales de cette femme de 35 ans, nous apprenions qu'elle était parfaitement réglée, tous les trente jours, qu'elle perdait relativement peu pendant trois à quatre jours. Aucune douleur pelvienne. La malade n'avait jamais été enceinte.

De plus, nous notions une excitation nerveuse constante, du prurit vulvaire et un appétit sexuel très prononcé.

Avant tout, connaissant les travaux dans lesquels on paraissait rattacher cette mastopathie congestive avec nodosités à l'excès de folliculine sécrétée, nous avons fait doser la folliculine dans les urines et dans le sang.

Acceptant l'hypothèse de l'hyperfolliculinie, pendant le laps de temps nécessaire pour être fixés, nous instituâmes un traitement par le corps jaune ; 6 piqûres d'hormone lutéinique furent faites sans succès. Les signes restèrent les mêmes et l'adénome continua à se développer.

Cependant notre malade était une hyperfolliculinique puisque le dosage établi dans les urines au quatorzième jour du cycle menstruel donnait 112 U. R. par vingt-quatre heures. La veille des règles le taux de la folliculine s'élevait à 217 U.R. par vingt-quatre heures. Celui de la folliculine du sang dosée le même jour était de 40 U.R.

L'existence de cette hyperfolliculinie sans aucun trouble menstruel nous permit de penser que le rapport folliculine-

Iutéine était normal. L'échec du traitement par le corps jaune en était une preuve. Nous estimâmes que l'hyperfonctionnement ovarien était total. C'est alors que sachant l'action frénatrice de l'hormone mâle sur la fonction ovarienne, nous instituâmes un traitement par l'acétate de testostérone qui venait d'être mis au point.

Dès la deuxième injection, la poussée congestive qui était en pleine évolution céda et après la quatrième injection (la malade avait alors reçu 35 milligr. d'acétate de testostérone) le volume de la masse adénomateuse avait diminué d'un tiers. En outre l'état général était parfait et l'excitation nerveuse se trouvait très améliorée.

Nous continuâmes ce traitement, lui donnant chaque mois une dose de testostérone de 80 à 100 milligr. A la fin de l'année, la malade, très améliorée, n'avait pas présenté une seule poussée mammaire et l'adénome avait à peu près complètement disparu.

La contre-épreuve nous fut fournie par la malade elle-même qui, se considérant comme guérie, quitta Paris, fit un voyage et ne reçut au mois de janvier aucune injection de testostérone. La poussée douloureuse mammaire réapparut en même temps qu'une nouvelle petite masse adénomateuse se développait. Affolée, la malade, à laquelle nous avons confié les ampoules nécessaires pour continuer son traitement avec toutes les indications les plus précises, se fait juste au moment où vont apparaître les règles 155 milligr. de testostérone en quelques jours et n'en tire aucun bénéfice.

Elle rentre à Paris, nous la reprenons en mains. Des doses modérées lui sont injectées au moment voulu. Tout rentre dans l'ordre. Aujourd'hui, il n'y a plus trace de la masse adénomateuse large de 5 centimètres que la malade voulait se faire enlever chirurgicalement. La seconde masse apparue en janvier a, elle aussi, disparu.

OBSERVATION n° 8

(DESMAREST et Mme CAPITAIN, *Presse Méd.*, 26 mai 1937).

Femme de 34 ans qui présentait depuis sept ans des poussées mammaires douloureuses consécutives à une mammite apparue au cours d'un allaitement.

Un adénome se développa dans le sein gauche en 1933, il fut enlevé chirurgicalement.

Il y a un mois, elle vient nous consulter parce que le sein droit est très douloureux et qu'elle sent une grosseur semblable à celle qu'on lui a enlevée.

Nous la traitons par l'acétate de testostérone.

Dès la seconde piqure, la masse a complètement disparu ; aucune poussée mammaire depuis le début du traitement.

OBSERVATION n° 9

H.-T. KIMM et VAN ALLEN, cité par A. RAVINA
en *Presse Méd.*, 25 février 1933).

Enfant d'une dizaine d'années, grand hémophile, qui avait été hospitalisé deux fois en six ans pour des hémorragies incoercibles consécutives à des plaies superficielles. L'hémorragie ne s'arrêtait chaque fois qu'avec les plus grandes difficultés et très abondantes transfusions. Le troisième séjour à l'hôpital du malade fut motivé par une petite plaie de la lèvre inférieure. Au moment de l'admission du malade, le nombre de globules rouges était de 2.700.000 et le taux de l'hémoglobine ne dépassait pas 50 %. Une première injection de 0 gr. 25 d'extrait ovarien fit diminuer l'intensité de l'hémorragie, mais

celle-ci ne s'arrêta pas complètement. On refit une nouvelle injection au bout de douze heures. L'hémorragie cessa complètement à la 14^e heure, mais repris à la 24^e. A ce moment on pratiqua une 3^e injection. Au bout de 30 minutes l'hémorragie était arrêtée d'une façon définitive. A titre préventif on pratiqua une injection intra-musculaire pendant 6 jours. On ne fit aucune autre thérapeutique locale ou générale. Le temps de coagulation était redevenu normal au bout de 2 jours et il se maintint ensuite pendant 48 heures après l'arrêt du traitement sans subir des modifications. Mais 4 jours après l'interruption des injections d'extrait ovarien il était déjà revenu à 40 minutes et 6 jours après à 50 minutes ce qui était la durée habituelle du temps de coagulation observée chez ce malade. Quant au temps de rétraction il fut influencé assez fortement et plus longtemps. Normal pendant tout la durée du traitement il s'éleva rapidement, vers le 8^e jour, à 55 heures, ce qui était le temps habituellement constaté chez ce malade.

On pratiqua quelques semaines après 6 injections intra-musculaires d'extrait d'ovaire de 0 gr. 25 chacune. Le traitement était réparti sur 3 jours avec 2 injections quotidiennes.

Avant le traitement le temps de coagulation était de 50 minutes et celui de rétraction de 55 heures. Le temps de coagulation redevint normal dès le second jour et le resta pendant 5 jours, soit 2 jours après la prolongation du traitement. Puis il s'éleva alors rapidement pour atteindre son taux initial en 2 jours et y rester. Le temps de rétraction fut là encore amélioré pendant plus longtemps et se maintint à la normale jusqu'au 24^e jour.

Quelques semaines après on pratiqua une seule injection de 0 gr. 25 d'extrait d'ovaire.

Immédiatement avant les temps de coagulation et de rétraction étaient respectivement de 45 minutes et 49 heures. Une heure après l'injection, le premier était tombé à trente-deux minutes, alors que la seconde n'avait pas bougé.

Puis le temps de coagulation commença à s'allonger de

nouveau alors que le temps de rétraction commençait seulement à diminuer. Au bout de sept heures le temps de coagulation était de 55 minutes alors que celui de la rétraction n'était plus que de 4 heures. A la 12^e et à la 24^e heure, les 2 temps étaient redevenus ce qu'ils étaient habituellement.

KIMM et VAN ALLEN ont alors cherché à doubler la dose : La coagulation se produisit en 40 minutes et la rétraction en 36 heures. Au bout de 60 heures, les taux étaient sensiblement ce qu'ils étaient avant le traitement. On voit donc que les résultats obtenus en doublant la dose ne furent pas meilleurs, ni de plus longue durée.

OBSERVATION n° 10

(Ch. CHAMPY. *Bulletin de l'Académie de Médecine.*

Séance du 25 juin 1935)

M. X., professeur, âgé de 45 ans, est atteint d'une artérite qui évolue depuis 6 mois. Douleurs vives dans les deux jambes, notamment dans la jambe gauche. Impotence fonctionnelle complète. Au moment où on a pu examiner le malade, les jambes et surtout la jambe gauche étaient froides, violacées. Le chirurgien consulté avait posé l'indication d'amputation immédiate. A l'examen au Pachon, on constate : disparition complète des oscillations et pas de bruits.

On injecte au patient de l'extrait ovarien Choay, 1.000 unités par cm³, le long du trajet de la fémorale, pendant 8 jours, à la dose de 15 cm³ par jour. On administra en même temps du benzoate de folliculine à hautes doses par la bouche (20.000 unités par jour). Au bout de 8 jours, les douleurs cessent, la circulation se rétablit, et le malade peut recommencer à marcher. Le traitement intensif est continué pendant un mois. Le malade reprend sa vie et ses occupations normales. Le trai-

tement est interrompu, mais au bout de 15 jours les douleurs réapparaissent, cèdent aussitôt la reprise du traitement. (Ce malade avait une belle voix de baryton, par suite des doses de folliculine se mue et devient semblable à celle d'un garçon de 14 ans).

Le traitement à raison de 2.000 unités par jour, maintient le malade en bon état depuis deux ans.

CONCLUSIONS

1° Dès les débuts de la théorie endocrinienne, on a tenté d'utiliser des extraits testiculaires dans certains états pathologiques de la femme. Par la suite, la méthode se répandit et ses indications se multiplièrent. Tout récemment, ses résultats furent confirmés à l'aide de l'hormone testiculaire pure, synthétique.

2° Les extraits testiculaires semblent posséder des indications variées et souvent contradictoires chez la femme. On a obtenu des résultats dans l'infantilisme, le retard de développement génital, les troubles de la castration, les aménorrhées aussi bien que dans l'exagération des fonctions ovariennes et dans les troubles dits du « célibat pénible ».

3° Les essais effectués avec l'hormone synthétique sont concluants dans les troubles de la castration (trouble urinaires, nerveux, etc.) et dans certaines congestions et tumeurs du sein. Ces derniers résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques considérables.

4° La méthode inverse d'opothérapie ovarienne chez l'homme a été moins souvent tentée. Elle paraît donner des résultats dans certains troubles de l'âge mûr et de la vieillesse : hypertension, sclérose, prurit sénile, etc., de même que dans l'hémophilie et certaines artérites.

5° L'interprétation de ces faits paradoxaux a donné lieu à de multiples théories : théorie de l'antagonisme des deux hormones sexuelles, théorie de l'action complémentaire, action

dynamogénique exercée par le testicule, effet par l'intermédiaire de l'hypophyse et enfin théorie invoquant uniquement la parenté chimique étroite de toutes les hormones génitales. Quelle que soit l'explication, certains faits semblent probants et les produits de sécrétion interne du testicule exercent une action régulatrice sur les fonctions ovariennes de la femme.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président de la Thèse,*

TIFFENEAU.

M. LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

APERT. — *Presse Méd.* 31 août 1929.

ARAGON. — *Soc. Thérapeutique*, 9 mai 1923.

BALTIGNANI. — La cura dell' emofilia coll' ormone ovarica. *Riv. clin. méd.* 1933-34, pp. 236-250.

BIRCH. — Hémophilie. *J. Am. Méd. Ass.* 1932-39, pp. 1566-1572.

CHAMPY (Ch.). — *Académie de Médecine*. Séance du 25 juin 1935.

COURRIER. — Les régulations hormonales. *Paris*, 1937, p. 328.

DALCHE. — *Les Sciences Méd.*, 31 janv. 1929.

DEFOUGÈRES. — *Thèse Bordeaux*, 1902.

DESMAREST et Mme CAPITAIN. — *Presse Méd.* 26 mai 1937.

DOHRN et HOLLWEG. — *Klin. Woch.* 26 déc. 1936.

ELSON. — *Urol. and Cut. Rev.*, oct. 1937.

FILIP. — *Verh. der detsch. Gesellsch. f. Kreislauf.* 1937, p. 192.

GIRARD. — Les régulations hormonales, *Paris*, 1937, p. 320.

GLEY. — *Journées Méd. de Toulouse*, 1924.

- JAVILLIER. — *Cours de Chimie biol. Institut Pasteur*, 1937-38.
- KIMM et VAN ALLEN. — Hémophilia prévention and treatment of bleeding with ovarien extract. *J. Am. Méd. Ass.* 1932-99, pp. 991-993.
- KRISS. — *Monatschft. f. Gynek.*, sept. 1937.
- LIPSCHUTZ et PERLI. — *C. R. Soc. Biol.* 1925, t. 93, p. 1068.
- NIEHANS (P.). — Vorläufige mitteilung zur Behandlung der Haemophilie, *Schweizerische Medizinische Woch*, n° 1. 4 janvier 1931.
- MOCQUOT et MORICARD. — *Soc. Obst. et Gyn.*, 7 déc. 1936.
- PIERRA et JOUVE. — *Rev. fr. Gyn. et Obst.*, 10 nov. 1924.
- RUZICKA. — Les régulations hormonales, 1937, p. 309.
- SAVIGNY. — *Concours Méd.*, 27 janvier 1929.
- TSCHOPP. — *Arch. internat. Pharm.* 1936, t. 52, p. 381.
- ULRICH-LÉVY (Mme). — *Progr. Méd.*, 2 mars 1929.
- VIGNES. — *Bull. gén. de Thérap.* 1926, t. 177, p. 205.
- VINCHON. — *Paris-Méd.*, 25 août 1928.
- VAN DEN VELDEN. — Bewertung der Ovarialtherapie. *Leipzig*, 1933.

Société Anonyme Blésoise
d'Impressions et
de Publications
6, rue Pardessus - BLOIS
